

Die Ausscheidung
freier 17-Hydroxycorticoide
und 17-Ketosteroide im Harn nach
oralen Verabreichung von
17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat und
6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron

von

HELMUT RENNAU

1961

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Die Ausscheidung freier 17-Hydroxycorticoide und
17-Ketosteroide im Harn nach oraler Verabreichung von
17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat und
6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H e l m u t R e n n a u

aus

Mühlhausen in Thüringen

1 9 6 1



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Referent: Privatdozent Dr. med. R. Kaiser

2. Referent: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

Dekan: Prof. Dr. med. W. Seitz

Tag d. mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1961

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	2
II. Allgemeiner Teil	
A. Corticosteroide	3
Die Synthese der Hormone in der Nebennierenrinde	5
Regulierung der Hormonsekretion	6
Abbau und Ausscheidung der Corticosteroide	7
Beeinflussung der Nebennierenrinde durch zugeführte Steroide	9
B. Gestagene	
Natürliche Gestagene im menschlichen Or- ganismus	12
Stoffwechsel des Progesterons	13
Funktion und physiologische Wirkungen des Progesterons	14
Die synthetischen Gestagene	15
III. Methodischer Teil	
Bestimmungsmethoden für NNR-Steroide	18
Angewandte Methode für die Bestimmung der 17-Hydroxycorticoide	19
Angewandte Methode für die Bestimmung der 17-Ketosteroide	22
IV. Spezieller Teil	
A. Einfluß von 17 α -Äthinyl-19-nortestosteron- acetat auf die Ausscheidung von NNR-Steroi- den im Urin	25
B. Einfluß von 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogeste- ron auf die Ausscheidung von NNR-Steroiden im Urin	30
C. Diskussion der Ergebnisse	39
D. Zusammenfassung	41
V. Literaturangaben	42



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555209_0072

I. E i n l e i t u n g

In der letzten Zeit wurden eine Reihe oral anwendbarer Substanzen mit starker gestagener Wirksamkeit entwickelt. Ein Teil dieser neuen Verbindungen zeigte jedoch sowohl im Tierversuch als auch bei der klinischen Erprobung Nebenwirkungen, die sich z.B. bei einigen Nortestosteron-derivaten in Virilisierungserscheinungen äußerten. Eine andere Verbindung, 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron, verursachte bei Mäusen und Ratten eine deutliche Atrophie der Nebennieren.

Zweck der vorliegenden Untersuchungen war es, zu prüfen, ob die erst kürzlich entwickelten Präparate 17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat und 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron neben ihrer gestagenen Wirkung auch die Nebennierenrindensteroidoide beeinflussen. Untersucht wurde die Ausscheidung von freien Porter-Silber-Chromogenen und 17-Ketosteroiden im Urin. Die Bestimmung der Harn-Corticoidoide läßt bis zu einem gewissen Grade Rückschlüsse auf die Sekretion der Corticosteroidoide in der Nebennierenrinde zu. Durch Prüfung der Corticoidausscheidung nach Gaben von Medikamenten kann deshalb auch deren Einfluß auf die Nebennierenrinde, bzw. das Nebennierenrinden-Hypophysen-System beurteilt werden.

Am Anfang dieser Arbeit wurden die wichtigsten mit diesen Fragen zusammenhängenden endokrinologischen Grundtatsachen zusammengestellt.

Anmerkung: In dieser Arbeit werden folgende Abkürzungen gebraucht:

ACTH = adrenocorticotropes Hormon

HVL = Hypophysenvorderlappen

NNR = Nebennierenrinde

17-KS = 17-Ketosteroidoide

17-OHC = 17-Hydroxycorticoidoide

II. Allgemeiner Teil

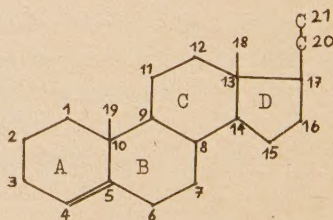
A. Corticosteroide

Addison (1855) und Browne - Sequest (1856) erkannten die lebenswichtige Bedeutung der Nebennierenrinde. In wirksamen Extrakten, deren Gewinnung 1929 gelang, sind rund 40 verschiedene steroidartige Stoffe gefunden worden, von denen jedoch nur sieben die für die NNR-Extrakte kennzeichnenden Wirkungen im Tierversuch aufweisen.

Da eine Gruppe der Hormone mehr den Kohlenhydrat-Eiweißstoffwechsel, die andere mehr den Mineralstoffwechsel beeinflusst, ist eine Unterscheidung in Gluco- und Mineralocorticoide möglich. (Als Corticoide werden die NNR-Hormone samt ihren Abbauprodukten und Metaboliten bezeichnet.) Die hauptsächlich den Kohlenhydratstoffwechsel regulierenden Corticoide sind durch eine freie Alkohol- oder Ketogruppe an C₁₁ gekennzeichnet, die den Mineralocorticoiden fehlt.

Nach der unitarischen Auffassung Verzárs (45) ist die Wirksamkeit aller Hormone primär auf den Kohlenhydrat-Energiehaushalt gerichtet, und die Beeinflussung des Mineralstoffwechsels entsteht sekundär als Folge energetischer Veränderungen. Als Beweis hierfür wird angeführt, daß sich die physiologischen Wirkungen der Hormone überschneiden (27, 46). Seit der Entdeckung des Aldosterons (1954), das eine große spezifische Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel besitzt, erscheint die Einteilung in Mineralo- und Glucocorticoide gerechtfertigt. Die sieben eigentlichen NNR-Hormone sind Derivate des Δ^4 -Pregmens. Diese Verbindung mit 21 Kohlenstoffatomen ist ein Steranring mit einer Seitenkette von 2 C-Atomen an C₁₇. Zwischen den Kohlenstoffatomen in Stellung 4 und 5 liegt eine Doppelbindung.

Grundstruktur
des
 Δ^4 -Pregmens:



Die aktiven Hormone unterscheiden sich in der Substitution des Δ^4 -Pregnen, vor allem an den Kohlenstoffatomen in Stellung 11, 17 und 18. Allen gemeinsam ist eine Ketogruppe an den Kohlenstoffatomen 3 und 20, sowie eine Alkoholgruppe an C₂₁.

In der folgenden Aufstellung sind neben den chemischen Bezeichnungen, die über die Struktur (Lage der Doppelbindungen, Sitz und sterische Anordnung der Keto- oder Alkoholgruppen) Auskunft geben, die Trivialnamen und die von den Entdeckern verwandten Bezeichnungen enthalten.

Mineralocorticoide: An C ₁₁ keine Keto- oder Alkoholgruppe	
Δ^4 -Pregnen-21-ol-3,20-dion	11-Desoxycorticosteron (DOC) Cortexon
Δ^4 -Pregnen-17 α ,21-diol-3,20-dion	11-Desoxy-17-hydroxycorticosteron 11-Desoxycortisol Reichstein S
Δ^4 -Pregnen-18-al-11 β ,21-diol-3,20-dion	Aldosteron (Die Aldehydgruppe Elektrocortin an C ₁₈ bildet mit der Alkoholgruppe an C ₁₁ reversibel ein Halbacetal.)

Glucocorticoide: An C ₁₁ Keto- oder Alkoholgruppe	
Δ^4 -Pregnen-11 β ,21-diol-3,20-dion	Corticosteron Kendall B Reichstein H
Δ^4 -Pregnen-21-ol-3,11,20-trion	11-Dehydrocorticosteron Kendall A
Δ^4 -Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion	17-Hydroxycorticosteron Hydrocortison Cortisol Kendall F Reichstein M
Δ^4 -Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion	11-Dehydro-17-hydroxycorticosteron Cortison Kendall E Reichstein Fa Wintersteiner F

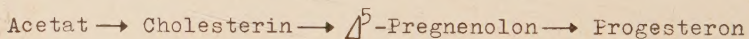
Außerdem produziert die Nebennierenrinde Geschlechtshormone, und zwar Androgene, Oestrogene und Progesteron. Letzteres spielt eine zentrale Rolle in der Biosynthese der Steroidhormone.

Die Synthese der Hormone in der Nebennierenrinde

P i n c u s und H e c h t e r (13) entwickelten Methoden, die es erlauben, Nebennieren mit Blut zu durchströmen und die abgegebenen Steroide mit Hilfe der Papierchromatographie zu bestimmen. Auf diese Weise ließ sich das Schicksal zugeführter bekannter (C^{14} -markierter) Verbindungen ermitteln.

So zeigten P i n c u s und Mitarb. (17), daß zugeführtes Cholesterin und Δ^5 -Pregnenolon in Steroidhormone umgebaut werden. Die Umwandlung markierten Cholesterins in Pregnandiol wies B l o c h (1) nach. Wenn man Pregnandiol als Reduktionsprodukt des Progesterons auffaßt, liegt die Vermutung nahe, daß auch Progesteron aus Cholesterin entstehen kann.

P i n c u s (25) stellte fest, daß beim Durchströmungsversuch Progesteron direkt aus Δ^5 -Pregnenolon entsteht. Nach Z a n d e r (48) schließlich kann man annehmen, daß Progesteron aus Acetat gebildet wird. Folgender Weg ist also wahrscheinlich:



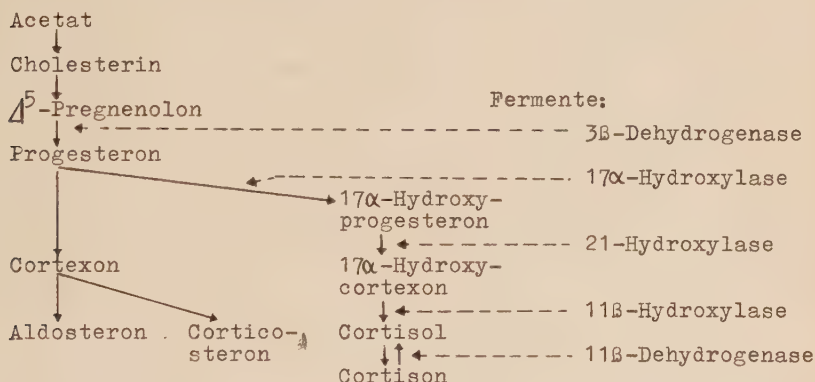
Dieser quantitativ vorherrschende Weg der Synthese ist abhängig vom adrenocorticotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens. Daneben muß jedoch auch ein vom ACTH unabhängiger Weg postuliert werden, der vom Acetat über eine noch unbekannte Zwischenstufe, möglicherweise Dehydroepiandrosteron zum Progesteron oder direkt zu den genuinen Hormonen führt (23).

Die Wirkung des ACTH erklärt man sich durch Katalysierung der Umwandlung von Cholesterin zu Δ^5 -Pregnenolon, das heißt, durch oxydative Abspaltung einer Kette von sechs C-Atomen. (17, 43).

Die weitere Synthese der aktiven NNR-Hormone geschieht durch Hydroxylierungen des Progesterons. P i n c u s und

Mitarbeiter (17,25) brachten im Durchströmungsversuch an isolierten NNR den Nachweis, daß Progesteron und Δ^5 -Pregnenolon in höher hydroxylierte Steroide umgewandelt werden. P i n c u s (25) und S a m u e l s (33) kamen aufgrund ihrer Versuche zu dem Ergebnis, daß die Hydroxylierung grundsätzlich in der Reihenfolge C₁₇, C₂₁, C₁₁ stattfindet, obwohl man nach W e t t s t e i n (46) nicht von einer unbedingten Gesetzmäßigkeit sprechen kann.

Schematisch kann man sich die Bildung der NNR-Hormone folgendermaßen verdeutlichen (nach H e c h t e r in 23):



Cortisol und Cortison stehen miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht im Sinne eines Redoxsystemes (7, 49).

Aus dem Schema ist die zentrale Stellung des Progesterons deutlich zu erkennen. Es ist deshalb von D o r f m a n (8) als "basic compound" bezeichnet worden.

Regulierung der Hormonsekretion

Aus dem Vorderlappen der Hypophyse wird das spezifisch auf die Nebennierenrinde wirkende adrenocorticotrope Hormon sezerniert, dessen Wirkung neben der Anregung der Rindenhormonproduktion die Erhaltung der Struktur der NNR ist (31). Bei Entfernung der Hypophyse tritt unter anderem auch eine Atrophie der NNR ein. Die Stimulierung der Hormonbildung durch ACTH bezieht sich in erster

Linie auf die Glucocorticoide (41). Für die Ausschüttung des Aldosterons als wichtigstes Mineralocorticoid nimmt man einen Einfluß des Wachstumshormones des HVL an (27). Die ins Blut abgegebenen NNR-Hormone hemmen die ACTH-Produktion, und zwar ist der Grad der Hemmung direkt proportional der Hormonmenge, wie S a y e r s (37) an Injektionsversuchen zeigte.

Dieser langsam verlaufenden humoralen Selbstregulation ist eine schnell verlaufende neuro-humorale Steuerung übergeordnet. Nach L o n g (26) kommt folgender Weg in Frage:

Sympathicusreizung
Adrenalinausschüttung
Stimulierung der Hypophyse
ACTH-Ausschüttung

Diese Regulation wird bei Stress-Situationen wirksam, nach S e l y e (41) also bei allen Alarmreaktionen des Körpers durch verschiedenste Belastungen.

Abbau und Ausscheidung der Corticosteroide

Der überwiegende Teil der Glucocorticoide wird vor der Ausscheidung durch Reduktion inaktiviert. Nach W e t t - s t e i n (46) sind die wichtigsten dabei entstehenden Metabolite:

1. Tetrahydro-Verbindungen
(5 β -Konfiguration und 3 α -Hydroxyl)
Entstehung durch Reduktion der Doppelbindung zwischen C₄ und C₅, sowie durch Reduktion der Ketogruppe an C₃.
2. Allotetrahydro-Verbindungen
(5 α -Konfiguration und 3 α -Hydroxyl)
Stereoisomere der Tetrahydro-Verbindungen
3. 20-hydroxylierte Verbindungen
(Cortol und Cortolon)
Tetrahydro-Verbindungen, deren Ketogruppe an C₂₀ zu einer Alkoholgruppe reduziert ist.

4. Steroide mit 19 Kohlenstoffatomen

Entstehung durch Abbau der Seitenkette an C_{17} .

Tragen diese Verbindungen an C_{17} eine Ketogruppe, spricht man von 17-Ketosteroiden.

Die Ausscheidung der Glucocorticoide und ihrer Metabolite geschieht zum größten Teil durch die Niere.

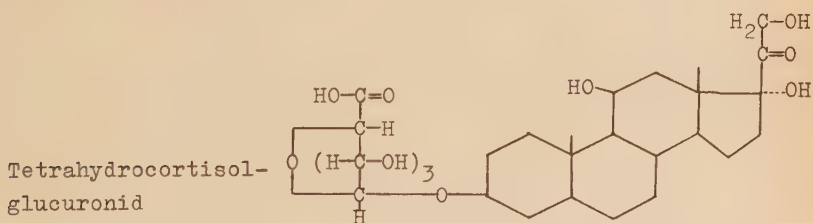
H e l l m a n n und Mitarb. (14) sowie C o p e und Mitarb. (7) fanden nach Injektion von radioaktiv markiertem Cortisol und Cortison innerhalb von 24 Stunden zwischen 70 und 86% der Radioaktivität im Urin wieder. Im Stuhl der folgenden vier Tage ließen sich 9% der Radioaktivität nachweisen (14).

Bei starker Schweißabsonderung kann es zur Ausscheidung von NNR-Hormonen durch die Haut kommen (47).

Mit der Galle werden höchstens 5% des markierten Cortisols, hingegen 20-30% des Corticosterons ausgeschieden, jedoch ist hier mit der Möglichkeit eines enterohepatischen Kreislaufs zu rechnen (23).

Durch die Lunge wird nach Verabreichung von markiertem Material kein radioaktives CO_2 ausgeatmet; eine Aufspaltung des Steroidskeletts findet also nicht statt (23).

In der Leber werden die inaktiven Metabolite (Tetrahydro-Verbindungen) mit Glucuronsäure β -glycosidisch an C_3 des Steranringes gepaart (46).



Bei aktiven Hormonen kommen nach S t a u d i n g e r und S c h m e i s s e r (42) für die Glucuronidbildung die Kohlenstoffatome 11, 17 oder 21 in Frage. Weil jedoch die C_{17} - und C_{21} -Glucuronide sehr leicht spaltbar sind, und weil bei Cortison an C_{11} keine Alkohol-, sondern eine Ketogruppe vorliegt, ist anzunehmen, daß Cortisol und

Cortison vorwiegend in freier Form ausgeschieden werden. Diese Annahme bestätigte S c h n e i d e r (38), der nur ein geringes Ansteigen der Cortisol- und Cortison-Ausbeute erzielte, wenn er den Harn nach Hydrolyse bei pH 1 untersuchte.

Der Abbau des Corticosterons ist nur teilweise bekannt. Es wird als Pregnantriol und vorwiegend als Pregnandiolon ausgeschieden (23).

Die 17-Ketosteroide stammen nur zum Teil aus dem Corticosteroidstoffwechsel. Während S t a u d i n g e r (42) schreibt, daß nach den Ergebnissen mehrerer amerikanischer Untersucher (1943) bei der Frau etwa zwei Drittel der ausgeschiedenen 17-KS aus der NNR stammen, werden nach L a b h a r t (22, 23) etwa 5-10% des Cortisols und etwa 5% des Cortisons in 17-KS-Metabolite umgebaut. Die Hauptmenge der 17-Ketosteroide stammt also entweder aus extraadrenalen Quellen oder von 11-Desoxyverbindungen, wie dem 17-Hydroxycortexon (=DOC) oder dem 17-Hydroxyprogesteron.

Nach B u r t o n (4) steigen freie und gebundene Corticoide im Urin infolge einer Injektion von Cortison an. Dabei ist der Anstieg der freien Corticoide im Verhältnis höher als der der gebundenen.

Wenn man auch aus der Bestimmung der NNR-Hormone im Urin keine Schlüsse über die Funktion der Nebennierenrinde selbst ziehen kann (42), so bietet doch die Bestimmung der freien 17-Hydroxycorticoide und der 17-Ketosteroide im Harn eine gute Möglichkeit, Veränderungen im Spiegel der NNR-Hormone im Organismus zu verfolgen.

Beeinflussung der Nebennierenrinde durch zugeführte Steroide

Verschiedene Untersucher prüften synthetische Stoffe mit Steroidstruktur, inwieweit sie den Blutspiegel bzw. die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticoiden und 17-Ketosteroiden im Urin ändern und konnten dabei in einigen Fällen eine Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion feststellen. C l a r k und G r e e n b l a t t (6) testeten z.B.

17 α -Hydroxyprogesteron-17-n-capronat, eine Verbindung mit starker progestionaler Aktivität. Die Urinausscheidung von 17-OHC nach parenteraler Gabe dieses Mittels wies keine einheitliche Änderung auf. Bei den untersuchten pathologischen Fällen traten sowohl ein Abfall der Ausscheidung bei einer Diabetikerin, als auch eine Erhöhung bei einer stark fettsüchtigen Frau ein. In zwei Fällen von M. Cushing und einem Fall von Acromegalie erfolgte keine Änderung der Ausscheidung. Bei normalen gesunden Personen führte dasselbe Mittel zu keiner Veränderung der 17-KS-Exkretion im Urin, dagegen wurde bemerkenswerterweise ein leichtes Absinken der Pregnandiolausscheidung und ein leichtes Anwachsen der Pregnantriolausscheidung beobachtet.

B r i c h a n t und Mitarb. (2) bemerkten in vier Fällen eine Verminderung der 17-OHC-Mengen im Harn nach Verabreichung von 17 α -Äthyl-19-nortestosteron in täglichen Dosen von 100 mg (für 6-10 Tage bei Männern) bzw. 30 mg (für 5 Tage bei einer Frau). Sie stellten weiter fest, daß weder die Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH-Gaben, noch auf einen Stress beeinflußt wird. Aufgrund dieser Befunde kamen die Untersucher zu dem Ergebnis, daß die Verminderung der Ausscheidung durch eine zentrale Hemmung der Hypophyse zu erklären ist, und daß in Stress-Situationen ein anderer Mechanismus der Regulation in Frage kommt. Die Untersuchungen von B r o o k s und P r u n t y (3) über die Senkung der Ausscheidung von 17-KS und 17-ketogenen Steroiden nach Gaben von 50-100 mg Äthyl-19-nortestosteron stehen in Einklang mit den von B r i c h a n t gefundenen Ergebnissen.

C a r t e r und Mitarb. (5) bestimmten die Plasmawerte der 17-OHC nach Äthyl-19-nortestosteron-Gaben und fanden keine Veränderung. Sie kamen zu der Auffassung, daß die NNR-Funktion durch längere Verabreichung dieser Verbindung nicht gestört wird.

H u i s i n ' t V e l d und V a n d e r S p e k (15) fanden ein Absinken der 17-KS-Ausscheidung nach täglichen oralen Gaben von 25 mg 17 α -Methyl-19-nortestosteron an männliche Kastraten. Dabei ist interessant, daß kleinere Gaben von nur 5 mg täglich einen wesentlich geringeren

depressiven Effekt hatten. Die Ausscheidung von 17-OHC wurde durch dieses Mittel nicht beeinflusst.

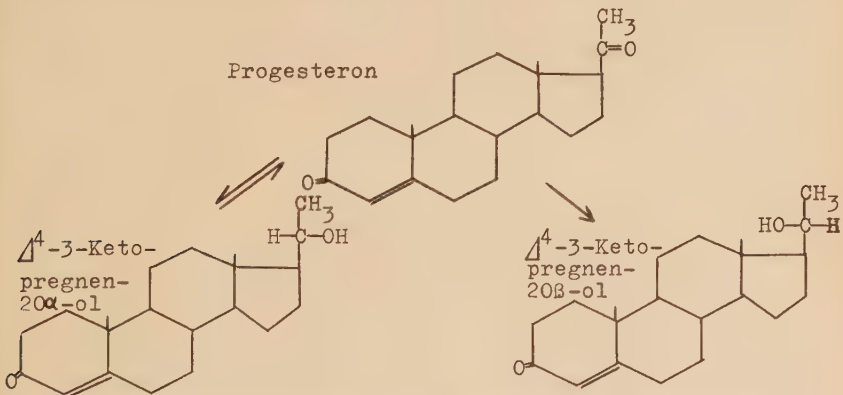
Auch K a i s e r (20) beobachtete ein Absinken der 17-KS-Ausscheidung im Urin nach oralen Gaben von 2 x 50 mg Methyl-19-nortestosteron. Die parenterale Verabfolgung von 100 mg dieses Mittels hatte außerdem eine Verminderung der 17-OHC-Exkretion zur Folge.

B. Gestagene

Natürliche Gestagene im menschlichen Organismus

Als das wirksame schwangerschaftserhaltende Gelbkörperhormon gilt das Progesteron, ein Δ^4 -Pregnen-3,20-dion, das im Corpus luteum und in der Placenta gebildet wird, aber auch aus der NNR und aus sprungreifen Graafischen Follikeln isoliert werden konnte.

Nach neueren Untersuchungen von Z a n d e r (49) ist neben dem Progesteron in den hormonbildenden Geweben auch ein wirksames Gemisch der Isomere von Δ^4 -3-Ketopregnen-20 α -ol und Δ^4 -3-Ketopregnen-20 β -ol nachweisbar, allerdings in niedriger Konzentration. Im menschlichen Organismus wird vorwiegend das α -Isomer gebildet, und zwar durch reduktive Umwandlung des Progesterons, wie es durch Nachweis der α -Isomere im Fettgewebe nach Injektion von markiertem Progesteron bewiesen werden konnte. Für das α -Isomer besteht im Rahmen einer Oxydoreduktion die Möglichkeit der Umwandlung in Progesteron:



Entsprechende Redoxsysteme sind auch für die biologisch aktiven Oestrogene, Androgene und Corticosteroide bekannt (nach Z a n d e r 49):

Gestagene:	Progesteron $\rightleftharpoons$ Δ^4 -3-Ketopregnen-20 α -ol
Androgene:	Androstendion $\rightleftharpoons$ Testosteron
Oestrogene:	Oestron $\rightleftharpoons$ Oestradiol
Corticosteroide:	Cortison $\rightleftharpoons$ Cortisol

Auch L a u r i t z e n (24) nimmt an, daß nicht nur Progesteron allein, sondern auch natürliche Gestagen-metabolite (z.B. Pregnan-3 α -ol-20-on und Ätiocholanolon) an der physiologischen Gestagenwirkung beteiligt sind.

Stoffwechsel des Progesterons

Die Progesteronausschüttung des Corpus luteum im Cyclus beträgt nach Z a n d e r (49) 20 mg/24 Std., die der Placenta am Ende der Schwangerschaft bis zu 250 mg/24 Std. Durch Injektion von Progesteron-4-C¹⁴ ließ sich feststellen, daß Progesteron zum großen Teil binnen Minuten durch Reduktion an Ring A inaktiviert wird. Zur gleichen Zeit beginnt die Ausscheidung der Metabolite im Harn. Die Geschwindigkeit der Inaktivierung macht die Produktion der großen Progesteronmengen verständlich. Die "Turn-over-time", also die Zeit in der die gesamte im Blut kreisende Progesteronmenge ersetzt wird, beträgt 3,3 Minuten (45). Während K a u f m a n n und Z a n d e r (21) früher von einer ausgesprochenen Deponierung injizierten Progesterons im Fettgewebe sprachen, vertritt jetzt Z a n d e r (49) mehr die Auffassung, daß erst sekundär eine Anreicherung im Fettgewebe entsteht, nachdem sich das Progesteron primär gleichmäßig auf alle Gewebe verteilt hat, einschließlich der Gewebe, auf die es eine besondere physiologische Wirkung ausübt.

Die Urin-Ausscheidungsform des Progesterons ist Pregnandiol. K a i s e r (18, 19) fand nach Injektion von Progesteron innerhalb von 5 Tagen 10-20% der injizierten Progesteronmenge als Pregnandiol im Urin wieder. W i e s t (zitiert in 48) konnte nach Injektion von Progesteron-4-C¹⁴ bei einer Frau mit Gallenfistel innerhalb von 12 Stunden 40% der injizierten Gesamtradioaktivität in der Galle nachweisen. Das Ausscheidungsprodukt war zum größten Teil Pregnandiol-Glucuronid.

Die zentrale Stellung, die Progesteron im Steroidstoffwechsel der NNR einnimmt, ist schon erwähnt worden. Nach Untersuchungen von F r i e d b u r g (Diss., München, im Druck) ist eine Einbeziehung von zugeführtem Progesteron in den NNR- Stoffwechsel anzunehmen. Er fand nach Injektion

von Progesteron eine Erhöhung der Ausscheidung von Porter-Silber-Chromogenen, also Metaboliten der wirksamen NNR-Hormone, im Urin.

Funktion und physiologische Wirkungen des Progesterons

Der Name "Gestagen" kennzeichnet die wichtigste Aufgabe des Progesterons: die Erhaltung der Schwangerschaft.

Beim Menschen kann man die Wirkung des Progesterons anhand verschiedener Kriterien feststellen, die einerseits für die Beurteilung der natürlichen Progesteronwirkung Bedeutung haben, andererseits für die Prüfung gestagener Eigenschaften synthetischer Verbindungen von Interesse sind.

Die wichtigsten Wirkungen des Progesterons sind nach S w y e r (44):

1. Herbeiführung von sekretorischen Veränderungen im oestrogen-vorbehandelten Endometrium. (Diese Wirkung ist im sog. Clauberg-Test als Eichmethode für Progesteron angewandt.)
2. Erhöhung der Basaltemperatur.
3. Unterdrückung der durch Oestrogen herbeigeführten Veränderung des Cervicalschleimes (Unterdrückung des Farnkrautphänomens).
4. Gestagene Veränderung im Vaginalabstrich (Herabsetzung des Karyopyknose-Index, sowie Fältelung und Zusammenklumpung von Zellen).
5. Erhöhung der Pregnandiolausscheidung im Urin.
6. Unterdrückung der Gonadotropinausschüttung des HVL.
7. Allgemeine Stoffwechselveränderungen, die durch katabolische Wirkungen, sowie durch Beeinflussung des Natrium- und Chloridhaushaltes gekennzeichnet sind.

Die Einwirkung des Progesterons auf die Geburt ist bisher noch ein ungelöstes Problem. Untersuchungen der Pregnandiol-Ausscheidung führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. Es ist durchaus möglich, daß der Progesteronspiegel im Blut erst unter der Geburt absinkt, was dann als ein sekundäres Ereignis zu betrachten wäre (49).

Die synthetischen Gestagene

Schon früher waren andere Steroide mit progesteronähnlicher Wirkung bekannt, so z.B. Pregneninolon (17 α -Äthinyltestosteron oder Ethisteron) oder Mineralocorticoide, wie 11-Desoxycorticosteron. Besondere klinische Bedeutung erlangten diese Stoffe aber deshalb nicht, weil ihre gestagenen Eigenschaften wesentlich geringer waren als die von Progesteron, und weil sie in hohem Maße unerwünschte Nebenerscheinungen aufwiesen.

In Amphenone (1,2-Bis(p-aminophenyl)-2-methyl-1-propanonedihydrochlorid) wurde sogar eine Substanz ohne Steroidstruktur gefunden, die progesteronähnlich wirkt. Große Bedeutung als gestagene Substanzen erlangten 19-Nortestosteron-Verbindungen, d.h. Testosterone ohne die C₁₉-Methylgruppe, da sie die Wirkung des Pregneninolons bei peroraler Anwendung um etwa das 20-fache übertreffen. Von den 19-Nortestosteron-Verbindungen kamen bisher die 17-Äthyl-, 17-Äthinyl- und 17-Methyl-Derivate zur klinischen Anwendung. Ihre gestagene Wirkung erwies sich je nach Art des gewählten Kriteriums als verschieden. Es zeigten sich auch Nebenerscheinungen, insbesondere bei Methylnortestosteron in Form einer androgenen Begleitwirkung.

Von den neuesten gestagenen Verbindungen sind das 17-Acetoxyprogesteron und sein an C₆ methyliertes Derivat durch starke progestionale Wirksamkeit ausgezeichnet.

Über den Stoffwechsel der synthetischen Gestagene ist wenig bekannt. Nach S w y e r (44) ist es sicher, daß Pregnan diol als Stoffwechselprodukt nicht in Frage kommt.

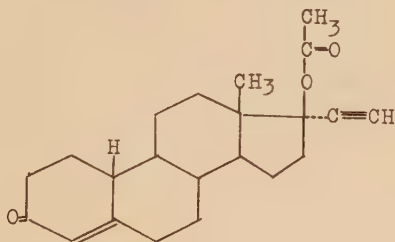
In dieser Arbeit wurden von zwei synthetischen Gestagenen die Wirkungen auf Nebennierenrindensteroiden untersucht. Eine kurze Charakteristik dieser Stoffe ergibt folgendes:

Eigenschaften von 17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat (SH 420 Schering):

Diese von J u n k m a n n weiterentwickelte Form des 17 α -Äthinyl-19-nortestosterons weist an der Alkoholgruppe des C₁₇ einen esterartig gebundenen Acetatrest auf. N e v i n n y - S t i c k e l (28) erprobte die neue

Verbindung bei 67 Patientinnen mit funktionellen Uterusblutungen und stellte fest, daß die Gesamtdosis von 24 mg während acht Tagen die Uterusschleimhaut im Sinne der Sekretionsphase umwandelt. Nach Absetzen des Medikaments erfolgte eine drei bis vier Tage dauernde menstruationsähnliche Abbruchblutung.

P o t s (35) erreichte mit Gesamtdosen von 10-20 mg nach Vorbehandlung mit Oestrogen bei Kastratinnen die Umformung des Endometriums im Sinne einer normalen Sekretionsphase. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.



17α-Äthinyl-
19-nortestosteronacetat

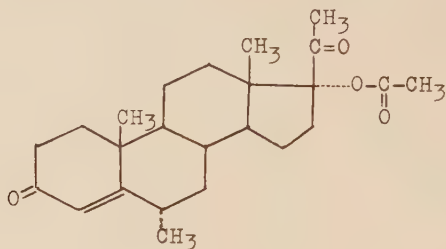
Eigenschaften von 6α-Methyl-17α-acetoxypregesteron (Gesinol Hoechst):

Diese Verbindung stellt ein Derivat des Pregesterons dar, bei dem an C₁₇ in α-Stellung esterartig ein Acetatrest und an C₆ in α-Stellung ein Methylrest angelagert sind. Im Tierversuch erwies sich dieser Stoff als ein Gestagen (E d g r e n , H a m b o u r g e r u. C a l h o u n 9), dessen Wirksamkeit bei subcutaner Applikation im Clauberg-Test die des Pregesterons um das 50-fache übertraf (E l t o n , zitiert in 9).

S a l a , B a l d r a t t i und A r c a r i (36) stellten im Clauberg-Test eine nahezu zehnfache Aktivität des Methylacetoxypregesterons gegenüber dem Pregesteron fest. Die starke gestagene Wirkung konnten sie weiterhin an der schwangerschaftserhaltenden Wirkung bei ovariectomierten Ratten beweisen.

G r e e n b l a t t und B a r f i e l d (10) untersuchten Methylacetoxypregesteron auf seine klinische Anwendbarkeit. Mit 5 mg täglich für 5 Tage erzielten sie eine völlige

sekretorische Umwandlung des Endometriums. Oral angewandt soll diese Substanz etwa die zwölfwache Wirksamkeit von Äthinylnortestosteron besitzen.



6 α -Methyl-

17 α -acetoxyprogesteron

III. M e t h o d i s c h e r T e i l

Bestimmungsmethoden für NNR-Steroide

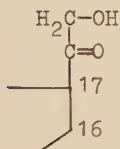
Zum Nachweis von NNR-Hormonen kann man biologische oder chemische Methoden anwenden.

Die biologischen Verfahren bewerten die Wirkungen der Hormone bei einem Versuchstier, sind also spezifisch für diese Hormone, geben jedoch über die Quantität nur ungenauen Aufschluß.

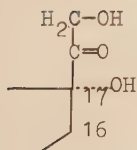
Die chemischen Methoden sind auf dem Nachweis einer der für NNR-Hormone kennzeichnenden Gruppe aufgebaut. Für den Nachweis von Corticoiden im Urin muß eine Extraktion und Reinigung der Hormone vorangehen. Da die reagierenden Gruppen meistens mehreren Hormonen gemeinsam sind, müssen diese chemischen Bestimmungsmethoden als Gruppenreaktionen gewertet werden, die keine Spezifität aufweisen.

Für den Nachweis der Corticoide, die als Charakteristikum die Ketol-Seitenkette haben, kommen folgende Reaktionen in Frage (16, 23):

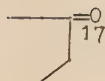
1. Alle Corticoide mit intakter α -Ketol-Seitenkette, nämlich Cortison, Cortisol, deren hydrierte Abbaustufen, Corticosteron und Aldosteron, sind als form-aldehydogene oder reduzierende Substanzen meßbar.



2. Alle Corticoide mit α -ständiger Hydroxylgruppe an C₁₇, also Cortison, Cortisol, deren Derivate (z.B. Tetrahydro-Verbindungen) und 11-Desoxycortisol, werden durch Hydrazonbildung als sog. Porter-Silber-Chromogene nachweisbar.



3. 17,21-Dihydroxy-20-ketosteroide, also Cortison, Cortisol sowie deren Konjugate und Derivate, können durch milde Oxidation mit Natriumwismutat in 17-Ketosteroide überführt und nach der Zimmermannschen Reaktion bestimmt werden.
(Sog. ketogene Steroide)



Die Extraktion aus dem Urin erfolgt mit organischen Lösungsmitteln. Nach Z i m m e r m a n n (51) werden durch dreimalige Extraktion mit Chloroform die in freier Form vorliegenden Corticoide vollständig erfaßt, während zur Gewinnung der gebundenen Corticoide die Extraktion mit Butanol ausgeführt wird. Die Trennung von Mineralo- und Glucocorticoiden geschieht durch die Verteilung zwischen einer angesäuerten wäßrigen Phase und Petroläther (32).

Durch chromatographische Verfahren können Steroidhormone einzeln nachgewiesen werden. Für die Belange der Klinik haben sich aber diese komplizierten Methoden den einfacheren Gruppenreaktionen gegenüber nicht durchsetzen können.

Angewandte Methode für die Bestimmung der 17-Hydroxycorticoide

Für den Nachweis freier 17-Hydroxycorticoide im Urin wurde die Kombination zweier Verfahren angewandt, wie sie von S t u h l f a u t h (43) empfohlen worden ist. Die Extraktion mit Chloroform erfolgte nach den Angaben von S t a u d i n g e r und S c h m e i s s e r (42), und für den Nachweis der Corticoide wurde die von P o r t e r und S i l b e r (34) entwickelte Methode benutzt.

Die Extraktion verläuft im Prinzip folgendermaßen: Nach Ansäuerung des Urins auf pH 4 wird mit Chloroform extrahiert und anschließend das Chloroform abdestilliert. Den Rückstand verteilt man zwischen Petroläther und Salzsäure-Alkohol und extrahiert aus der wäßrigen Phase (Salzsäure-Alkohol) die Corticoide wieder mit Chloroform. Dieser Extrakt wird mit Natronlauge und Schwefelsäure gewaschen und zur Trocknung durch Kieselgel filtriert. Das Verfahren vermeidet durch die Extraktion bei pH 4 eine Zerstörung der säureempfindlichen Corticoide (35, 47) und ermöglicht eine weitgehende Auswaschung störender Harnpigmente durch einen langen Reinigungsgang. Die Verteilung zwischen wäßriger Phase und Petroläther eliminiert einen Teil der in Petroläther leicht löslichen Mineralocorticoide, während die in Wasser leicht löslichen Glucocorticoide kaum berührt werden (32).

Die quantitative Bestimmung nach P o r t e r und S i l b e r (34) beruht darauf, daß 17,21-Dihydroxy-20-ketosteroide mit Phenylhydrazin-Schwefelsäure unter Hydrazonbildung und Entwicklung eines gelben Farbstoffes reagieren. Die im Photometer meßbare Farbdichte ist der Hormonmenge proportional.

Eine für diese Farbreaktion typische Gruppierung besitzen Cortison, Cortisol, deren Tetrahydroverbindungen und ein Mineralocorticoid, das 11-Desoxy-17-hydroxycorticosteron. Nach S t u h l f a u t h (43) und S c h r e i e r (40) beträgt der Anteil dieser letzten Verbindung etwa 30% der bei der Porter-Silber-Reaktion erfaßten Steroide. Bei der Verteilung zwischen Petroläther und wäßriger Phase wird aber die Hauptmenge dieses Steroids entfernt, sodaß man von einem spezifischen Nachweis der cortisonartigen Steroide sprechen kann.

Die Normalwerte der Ausscheidung freier Porter-Silber-Chromogene liegen nach S t u h l f a u t h (43) bei etwa 100 μ /24 Std., nach H a r t e n b a c h (11) bei 120-240 μ /24 Std., nach S c h r e i e r und K a d e l i s (39) bei 60-135 μ /24 Std.

Zahlreiche Medikamente, wie Pyrazolonderivate, Barbiturate usw. stören die Bestimmung der NNR-Hormone im Harn (42). Es wurde deshalb darauf geachtet, daß vor Beginn der Versuche alle Medikamente abgesetzt waren, außerdem wurden während der Versuche Stress-Situationen (z.B. Bestrahlungen) vermieden. Die Verarbeitung der Sammelurine erfolgte noch am gleichen Tag.

Arbeitsvorschrift

Extraktion:

200 ml eines 24-Stunden-Sammelurins werden fünfmal mit je 25 ml Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend zentrifugiert man den Chloroformextrakt 15 Minuten bei 3000 U/min. und saugt den an der Oberfläche sich abscheidenden Harn ab. Filtrierung des Zentrifugats und Destillierung bei mäßiger Temperatur.

Zur weiteren Extraktion werden zwei kleinere Scheidetrichter (A und B) benötigt.

Das Destillat wird in 10 ml Petroläther und 5 ml 1% HCl-Alkohol aufgelöst, in Scheidetrichter B überführt und mit je 5 ml HCl-Alkohol dreimal nachgewaschen.

Nach gutem Schütteln läßt man die untere Schicht (HCl-Alkohol) in den Scheidetrichter A ablaufen und verwirft die obere Schicht.

Zu A werden 10 ml 1n HCl + 10 ml Petroläther pipettiert und wieder gut geschüttelt; danach bringt man die untere Schicht in den Scheidetrichter B, die obere wird verworfen. Den Inhalt im Scheidetrichter schüttelt man viermal mit je 5 ml Chloroform aus und bringt jeweils die untere Schicht in Scheidetrichter A; nach dem vierten Mal wird die obere Schicht verworfen.

Um die sauren Harnchromogene zu eliminieren, fügt man zu A 5 ml 0,5n NaOH hinzu; nach kräftigem Schütteln wird die untere Schicht (Chloroform) in B gebracht, wo der Vorgang mit 0,1n NaOH wiederholt wird.

Zur Entfernung der basischen Harnchromogene gibt man zu A 5 ml 0,1n H_2SO_4 und schüttelt gut durch. Die untere Schicht wird durch Kieselgel (Blaugel) in einen Meßzylinder gefüllt.

Den nunmehr farblosen Inhalt des Meßzylinders füllt man mit Chloroform auf 30 ml auf, teilt den gut gemischten Inhalt genau in zwei Teile und füllt ihn in zwei 100 ml-Kolben.

Bei mäßiger Temperatur und geringem Unterdruck wird das Chloroform abdestilliert.

Färben:

Jedem der zwei Kolben werden 1 ml Methylalkohol zugefügt. Für den Vollwert kommen in einen Kolben 8 ml Phenylhydrazin-Schwefelsäure und für den Leerwert in den anderen Kolben 8 ml verdünnte Schwefelsäure. Ist das Destillat in den beiden Kolben in Lösung gegangen, wird der Inhalt in Reagenzgläser überführt und bei 60° C 20 Minuten lang im Wasserbad bebrütet. Anschließend ist zur raschen Beendigung der Farbreaktion ein Abkühlen unter dem Wasserstrahl vorzunehmen.

Im Photometer "Beckmann" erfolgt die Messung der Extinktion bei einer Wellenlänge von $405\text{ m}\mu$. Von der abgelesenen Extinktion muß der Reagenzienleerwert abgezogen werden. Er wird durch Messung von 8 ml Phenylhydrazin-Schwefelsäure + 1 ml Methanol gegen 8 ml verdünnte Schwefelsäure + 1 ml Methanol ermittelt.

Zubereitung der Phenylhydrazin-Schwefelsäure:

65 mg Phenylhydrazin auf 100 ml verdünnte H_2SO_4 .

Zubereitung der verdünnten Schwefelsäure:

310 ml H_2SO_4 (spez. Gew. 1,84) auf 190 ml aqua dest.

Aus der reduzierten Extinktion werden mit Hilfe einer Eichkurve, die mit aufsteigenden Cortisonmengen aufgestellt wurde, die Corticoidwerte in $\gamma/100\text{ ml}$ ermittelt und auf die Gesamtmenge des 24-Stunden-Urins umgerechnet.

Durch den langen Reinigungsgang bei relativ geringen Mengen extrahierbarer Substanz läßt sich ein verhältnismäßig hoher Arbeitsverlust nicht vermeiden. Jedoch ist dessen Wert ziemlich konstant und beträgt aufgrund von drei wiedergewinnungsversuchen mit Cortison 28%.

Angewandte Methode für die Bestimmung der

17-Ketosteroide

Das von Z i m m e r m a n n (51) angegebene Verfahren hat sich für den klinischen Gebrauch durchgesetzt und wurde auch bei diesen Untersuchungen angewandt.

Es beruht auf einer Farbentwicklung, die bei Anwesenheit der 17-Keto-Gruppierung mit alkalischem m-Dinitrobenzol auftritt.

Die Extraktion der 17-Ketosteroide verläuft im Prinzip: Nach Hydrolyse des Urins wird zweimal mit Diäthyläther extrahiert, dann zur Entfernung saurer Verunreinigungen zweimal mit gesättigter Sodalösung gewaschen. Phenolische Steroide entfernt man durch Schütteln mit Natronlauge, und durch Ausschütteln mit aqua dest. erreicht man eine neutrale Reaktion.

Der Ätherextrakt wird getrocknet, filtriert und bei Unterdruck eingedampft.

Bei der Färbung wird die Extinktion des Vollwertes gegen den Blindwert gemessen und um den Reagenzienleerwert vermindert.

Zur Ermittlung der 17-KS-Mengen wird eine mit Dehydroisoandrosteron aufgestellte Eichkurve verwandt.

Arbeitsvorschrift

Extraktion:

50 ml des 24-Stunden-Urins werden mit 5 ml rauchender Salzsäure versetzt und 25 Minuten lang im kochenden Wasser mit Rückflußkühler erhitzt. Anschließend kühlt man sofort ab. Das Hydrolysat schüttelt man in einem Scheidetrichter mit 50 ml Diäthyläther. Nach der Trennung der beiden Phasen wird die wäßrige untere Schicht, die noch einen kleinen Teil Steroide enthalten kann, wieder mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Hierauf verwirft man die wäßrige Phase. Die beiden Ätherextrakte vereinigt man und wäscht zweimal mit je 30 ml gesättigter Sodalösung. Anschließend erfolgt zweimaliges Ausschütteln mit je 30 ml 10% NaOH und zum Schluß zweimaliges Waschen mit je 30 ml aqua dest. Der neutrale Ätherextrakt wird durch Na_2SO_4 (sicc.) filtriert und dabei getrocknet. Das Eindampfen geschieht bei einem Unterdruck von 0,2 at über siedendem Wasser. Aus dem nach der Destillation verbleibenden Rückstand stellt man durch Hinzufügen von 5 ml reinem absoluten Alkohol eine Hormonlösung her.

Färbung:

Für Voll-, Blind- und die beiden Reagenzienleerwerte beschickt man vier Reagenzgläser:

- I: 1 ml Hormonlösung + 1 ml 3n KOH + 1 ml 2% alkoholische m-Dinitrobenzollösung
- II: 1 ml absoluter Alkohol + 1 ml 3n KOH + 1 ml Dinitrobenzollösung
- III: 1 ml Hormonlösung + 1 ml 3n KOH + 1 ml absol. Alkohol
- IV: 1ml 3n KOH + 2 ml absol. Alkohol

Die Reagenzgläser werden mit Stopfen verschlossen, gut durchgeschüttelt und für 60 Minuten bei 25° C in einen abgedunkelten Thermostaten gebracht.

Danach füllt man den Inhalt eines jeden Reagenzglases in einen Tropftrichter, versetzt ihn mit je 6 ml Äther und extrahiert durch einmaliges Umkippen. Die untere wäßrige (Kali-) Phase wird abgelassen, und nach einer weiteren Waschung und Klärung des ätherischen Extraktes mit 1 ml aqua dest. dekantiert man die Lösungen in Meßküvetten. Im Blendenphotometer nach Zeiss-Pulfrich (Filter S 50, Meßdicke der Küvetten 1 cm) wird Lösung I gegen Vergleichslösung II photometriert. Die Ablesung des Extinktionswertes nimmt man auf beiden Seiten fünfmal vor und errechnet schließlich den Mittelwert.

Mit Lösung III und IV wird in gleicher Weise verfahren. Diesen Extinktionswert zieht man vom vorhergehenden ab. Die Literkonzentration der 17-KS wird auf folgende Weise errechnet:

$$\text{mg 17-KS/1000 ml} = \frac{\text{Extinktion} \cdot 100}{3}$$

Das entspricht Werten, die aus einer Eichkurve mit Dehydroisoandrosteron ermittelt wurden.

IV. Spezieller Teil

A. Einfluß von 17 α -Äthynyl-19-nortestosteronacetat auf die Ausscheidung von NNR-Steroiden im Urin

K a i s e r (20) untersuchte bei vier Frauen in der Menopause den Einfluß von Äthynylnortestosteronacetat auf die Ausscheidung von freien 17-OHC im Urin. Nach peroraler Verabreichung von 2 x 50 mg bzw. 5 x 30 mg beobachtete er eine Abnahme der Ausscheidung um durchschnittlich 46%.

Die 17-KS-Mengen waren bei denselben Fällen weniger stark vermindert, im Durchschnitt um 31%.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen wurden in dieser Arbeit an drei weiteren Frauen, die sich in der Menopause befanden, die Ausscheidungswerte freier 17-Hydroxycorticoide vor und nach oralen Gaben von Äthynylnortestosteronacetat untersucht.

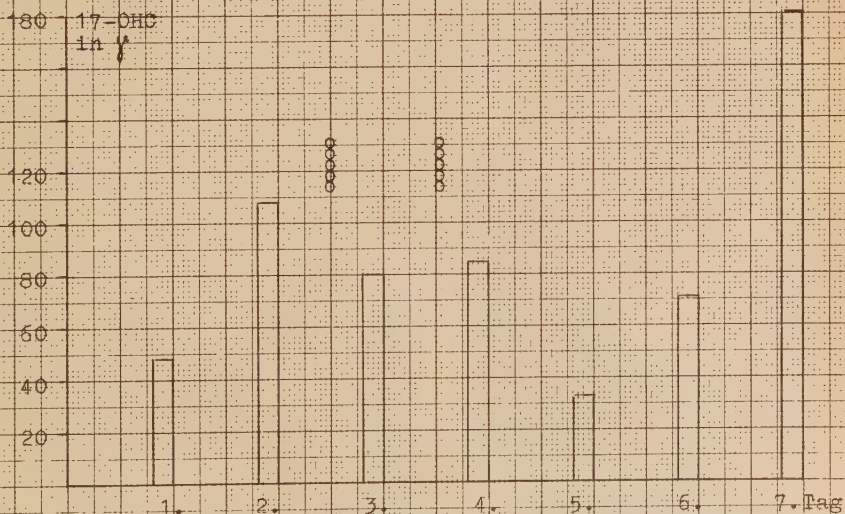
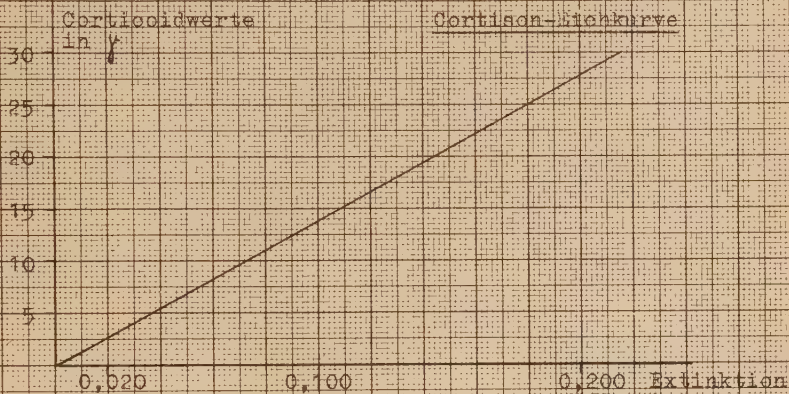
Eigene Ergebnisse:

In Fall I - III wurde nach Gewinnung von zwei Ausgangswerten 2 x 50 mg Äthynylnortestosteronacetat oral gegeben und dann die Veränderung der Ausscheidung der 17-OHC beobachtet. Die Ergebnisse der Fälle I - III sind in den folgenden Tabellen und Diagrammen zusammengefaßt.

Fall I: Frau E.L., 54 Jahre, Menopause seit 2 Jahren.

Diagnose: Zustand nach Exstirpation einer Bartholinischen Cyste.

Tag	24-Stunden-Urin in ml	Extinktion	Corticoidausscheidung in γ
1.	495	0,049	48
2.	865	0,065	108
3.	50 mg Äthynylnortestosteronacetat oral		
	985	0,042	80
4.	50 mg Äthynylnortestosteronacetat oral		
	1360	0,031	85
5.	800	0,020	33
6.	1220	0,030	71
7.	840	0,112	181



Fall I: E.L., Die Ausscheidung freier 17-OHC nach Verabreichung von 2 x 50 mg Äthinylnortestosteronacetat oral.

o = 10 mg Äthinylnortestosteronacetat

Fall II: Frau M.H., 56 Jahre, Menopause seit 8 Jahren.

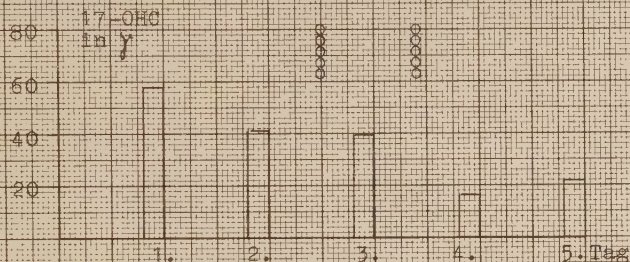
Diagnose: Blutungen in der Menopause

Tag	24-Stunden-Urin in ml	Extinktion	Corticoidaus-scheidung in γ
1.	510	0,058	58
2.	525	0,038	41
3.	50 mg Äthinylnortestosteronacetat oral		
	1350	0,014	39
4.	50 mg Äthinylnortestosteronacetat oral		
	660	0,012	16
5.	1040	0,011	22

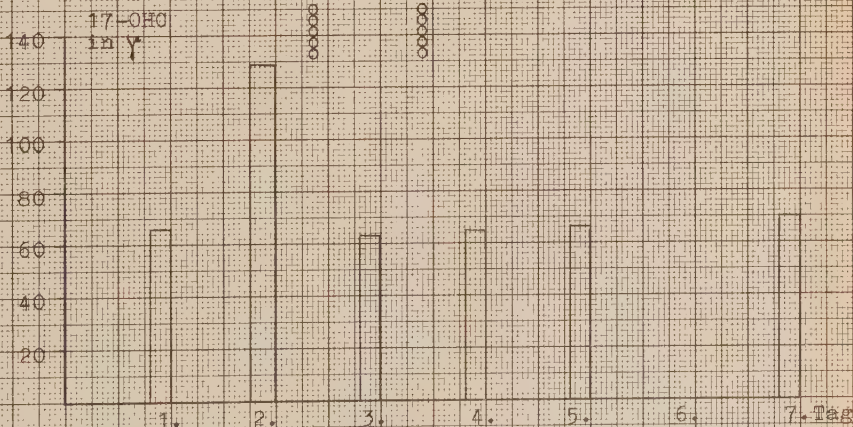
Fall III: Frau A.Z., 51 Jahre, Menopause seit 6 Jahren.

Diagnose: Zustand nach Plastik-Operation wegen
Descensus vaginae.

Tag	24-Stunden-Urin in ml	Extinktion	Corticoidaus-scheidung in γ
1.	925	0,036	66
2.	1200	0,054	129
3.	50 mg Äthinylnortestosteronacetat oral		
	630	0,051	63
4.	50 mg Äthinylnortestosteronacetat oral		
	930	0,034	65
5.	1550	0,022	66
6.	-	-	-
7.	1520	0,023	70



Fall II, M.H.: Die Ausscheidung freier 17-OHC nach
Verabreichung von 2 x 50 mg Athinyl-
nortestosteronacetat oral
o = 10 mg Athinylnortestosteronacetat



Fall III, A.Z.: Die Ausscheidung freier 17-OHC nach
Verabreichung von 2 x 50 mg Athinyl-
nortestosteronacetat oral
o = 10 mg Athinylnortestosteronacetat

In allen drei Fällen konnte eine Abnahme der Ausscheidung von 17-OHC gegenüber den Ausgangswerten beobachtet werden. Die Verminderung trat nicht sofort nach der Gabe des Mittels ein, sondern erst nach ein bis drei Tagen.

In Fall I ist am letzten Versuchstag ein steiler Anstieg der ausgeschiedenen Menge festzustellen, nachdem am fünften Versuchstag mit 33% der geringste Corticoidwert festgestellt wurde.

In Fall II ist bereits am vierten Tag der tiefste Wert mit 16% zu beobachten. Dieser Versuch mußte wegen einer notwendigen Narkoseuntersuchung der Patientin vorzeitig abgebrochen werden.

In Fall III steht zwei unterschiedlich hohen Ausgangswerten eine Reihe relativ einheitlicher Werte nach Gabe des Mittels gegenüber, die jedoch insgesamt niedriger sind als vorher.

Tabelle 1: Die 17-OHC-Ausscheidung (%/24Std.) im Urin nach Äthinylnortestosteronacetat oral.
Zusammenfassung der eigenen und der von
K a i s e r (20) mitgeteilten Ergebnisse.
Letztere sind durch (+) gekennzeichnet.

Fall	Name	Alter	Dosis mg	ante applic.			post applicationem				Mit- tel- wert	%An- derg.
(+)	B.Th.	51	2x50	135	145	140	140	70	20	120	87,5	-37
(+)	S.F.	47	2x50	230	150	205	10	105	0	90	51,0	-74
(+)	G.J.	66	5x30	115	-	115	105	60	40	102	78,0	-32
(+)	H.A.	30	5x30	180	155	167	190	70	60	70	98,0	-41
I	E.L.	54	2x50	48	108	78	80	85	33	71	67,0	-14
II	K.H.	56	2x50	58	41	50	39	16	22	-	25,6	-49
III	A.Z.	51	2x50	66	129	97	63	65	66	-	64,5	-34

Aus dieser Zusammenfassung ergibt sich für die Werte I - III eine durchschnittliche Erniedrigung der Ausscheidung um 32%. K a i s e r fand bei den oben angeführten Fällen ein Absinken um durchschnittlich 46%.

B. Einfluß von 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron
auf die Ausscheidung von NNR-Steroiden im Urin

Bei ihren Untersuchungen fanden E d g r e n , H a m -
b o u r g e r und C a l h o u n (9), daß dieses Präpa-
rat eine markante Nebennierenatrophie hervorruft, wenn
es Ratten für zwei Wochen in täglichen Dosen zwischen
1 und 2,05 mg gegeben wird. Die Beeinträchtigung der NNR-
Funktion zeigte sich deutlich im Ergebnis eines Kälte-
Schock-Testes, den die Untersucher mit vorbehandelten
Mäusen anstellten.

In dieser Hinsicht ist die kleine corticoide Aktivität
überraschend, die von S a u n d e r s (unveröff., zit.
in 9) mit 5-10% der Wirkung von Cortison-Acetat angegeben
wird.

G r e e n b l a t t und B a r f i e l d (10) stellten
bei ihren klinischen Untersuchungen fest, daß tägliche
Gaben von 40 mg vom achten Cyclustag ab die Ausscheidung
freier 17-OHC und 17-KS im Urin nicht beeinflussen. Nach
ihren Untersuchungen kommt auch eine Ausscheidung als
Pregnan diol nicht in Frage.

Eigene Ergebnisse:

Sechs Frauen (Fall IV - IX) wurden an zwei aufeinander
folgenden Tagen je 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral
gegeben und die Ausscheidung von 17-OHC und 17-KS unter-
sucht. In zwei Fällen (IV und IX) wurden außerdem Preg-
nan diolbestimmungen und in einem Fall (IV) Oestrogenbe-
stimmungen vor und nach Verabreichung durchgeführt.

Bei Fall VI verteilte sich wegen einer Unverträglichkeit
allen Medikamenten gegenüber die Gesamtdosis von 50 mg
auf drei Tage, sodaß sich die Dosierung 2 x 20 und 1 x 10 mg
ergibt.

Die Ergebnisse sind in Tabellen und Diagrammen dargestellt.

Fall IV: Frau Th.H., 54 Jahre, Menopause seit 4 Jahren.

Diagnose: Blutungen in der Menopause

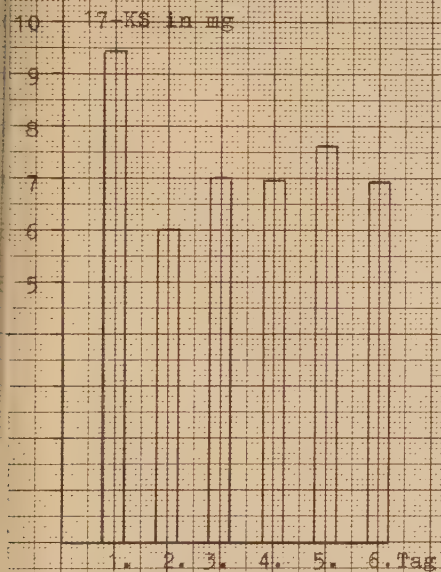
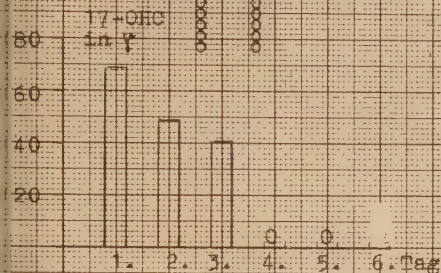
Tag	24-h-Urin in ml	Ext.	17-OHC in μ	17-KS in mg	Pregnan-diol in mg
1.	1520	0,023	70	9,44	-
2.	970	0,026	49	6,04	0,96
3.	25 mg Methylacetoxypogesteron oral				
	1230	0,016	40	7,08	-
4.	25 mg Methylacetoxypogesteron oral				
	1240	0,000	0	6,94	1,15
5.	1110	0,000	0	7,63	-
6.	620	0,000	-	6,90	-

Die Ausscheidungswerte von Oestriol, Oestradiol und Oestron, die in Fall IV bestimmt wurden, änderten sich nach Gabe des Medikaments nicht.

Fall V: Frau E.K., 46 Jahre.

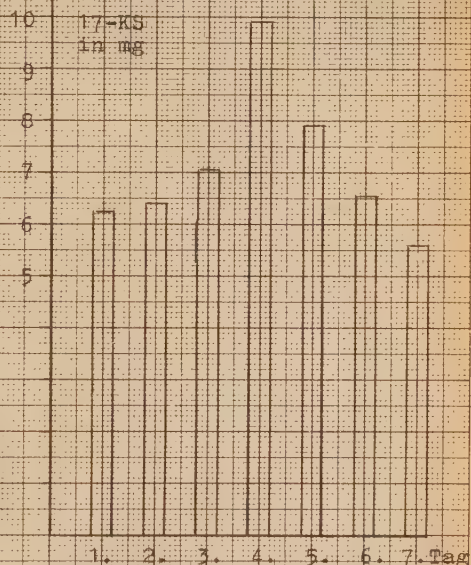
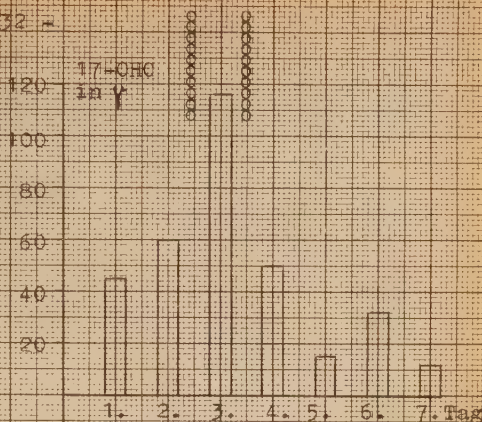
Diagnose: Zustand nach Totalexstirpation des Uterus mit Erhaltung der Adnexe.

Tag	24-Stunden-Urin in ml	Extinktion	17-OHC-Ausscheidung in μ	17-KS-Ausscheidung in mg
1.	750	0,030	45	6,27
2.	970	0,031	60	6,42
3.	25 mg Methylacetoxypogesteron oral			
	1160	0,051	116	7,06
4.	25 mg Methylacetoxypogesteron oral			
	1170	0,021	50	9,91
5.	1030	0,006	15	7,95
6.	810	0,019	31	6,54
7.	730	0,008	13	5,57



Fall IV, Th.H.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron



Fall V, E.K.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach Verabreichung von 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

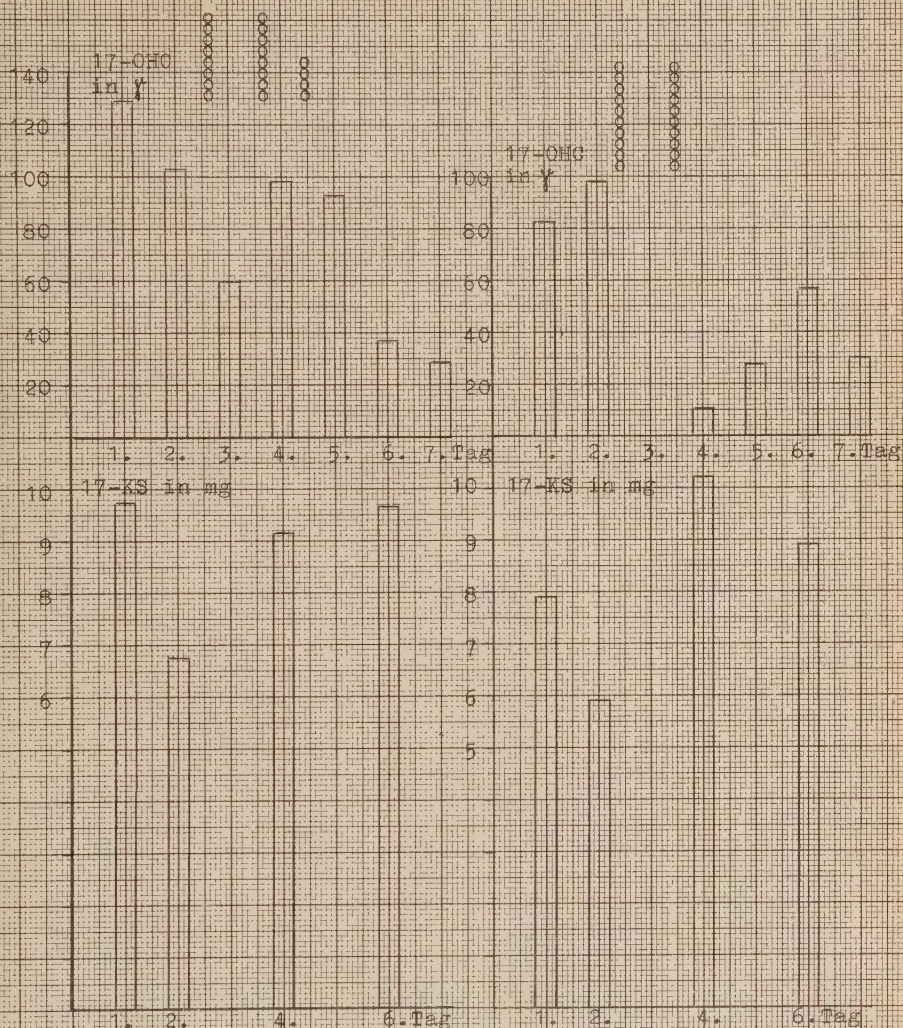
o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron

Fall VI: Frau E.H., 48 Jahre, Röntgenkastration vor 2 Jahren.
Diagnose: Zustand nach Exstirpation einer Ovarial-
cyste

Tag	24-Stunden- Urin in ml	Extinktion	17-OHC-Aus- scheidung in γ	17-KS-Aus- scheidung in mg
1.	1370	0,047	129	9,73
2.	1000	0,052	103	6,76
3.	20 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1190 0,025 60			-
4.	20 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1430 0,034 98			9,11
5.	10 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1060 0,044 94			-
6.	1340	0,013	36	9,65
7.	1100	0,012	28	-

Fall VII: Frau M.S., 52 Jahre.
Diagnose: Zustand nach Plastik-Operation.

Tag	24-Stunden- Urin in ml	Extinktion	17-OHC-Aus- scheidung in γ	17-KS-Aus- scheidung in mg
1.	1100	0,038	83	7,92
2.	1370	0,035	98	5,89
3.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral - - -			-
4.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1100 0,005 11			10,23
5.	500	0,027	27	-
6.	1430	0,020	57	8,87
7.	1320	0,011	30	-



Fall VI, E.H.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach Verabreichung von 2 x 20 und 1 x 10 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron

Fall VII, M.S.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach Verabreichung von 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron

Fall VIII: Frau V.L., 52 Jahre.

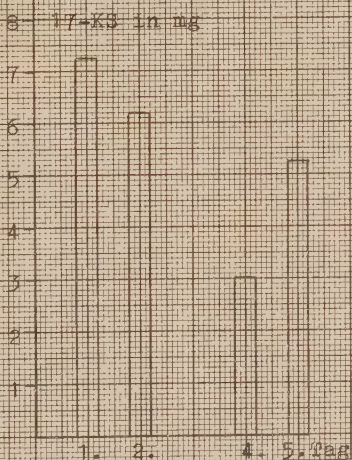
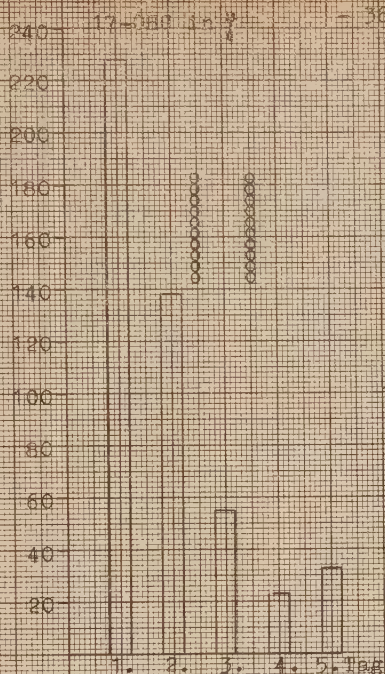
Diagnose: Zustand nach Totalexstirpation des
Uterus und der Adnexe.

Tag	24-Stunden- Urin in ml	Extinktion	17-OHC-Aus- scheidung in γ	17-KS-Aus- scheidung in mg
1.	1120	0,102	228	7,25
2.	1180	0,057	138	6,22
3.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1160			-
		0,024	55	
4.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral 790			3,00
		0,014	23	
5.	1080	0,015	32	5,26

Fall IX: Frau M.L., 65 Jahre, Menopause seit 16 Jahren.

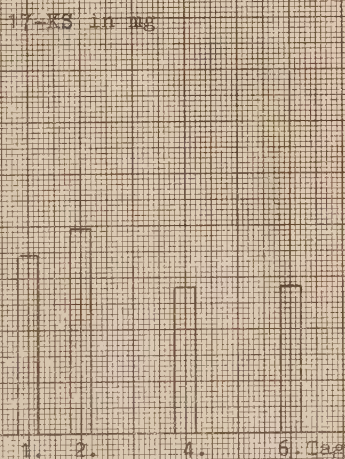
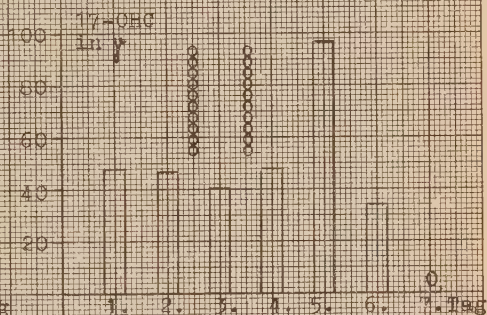
Diagnose: Zustand nach Plastik-Operation wegen
Descensus vaginae.

Tag	24-Std.- Urin in ml	Ext.	17-OHC in γ	17-KS in mg	Pregnan- diol in mg
1.	1210	0,020	48	3,42	-
2.	810	0,028	46	3,91	0,96
3.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1180				
		0,017	41	-	-
4.	25 mg Methylacetoxyprogesteron oral 1190				
		0,020	49	2,80	1,09
5.	1260	0,038	97	-	-
6.	1330	0,013	34	2,83	-
7.	1120	0,000	0	-	-



Fall VIII, V.L.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach Verabreichung von 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron



Fall IX, V.L.: Die Ausscheidung freier 17-OHC und 17-KS nach Verabreichung von 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

o = 2,5 mg Methylacetoxyprogesteron

Die Tabellen 2 und 3 fassen die in Fall IV bis IX wiedergegebenen Ausscheidungswerte zusammen.

Tabelle 2: Die 17-OHC-Ausscheidung (μ /24 Std.) im Urin nach 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

Fall	ante applic.			post applic.				Mittelwert	% Änd.	5.Tag post appl.	Mittelwert	% Änd.
IV	70	49	59	40	0	0	-	14	-77	-	-	-
V	45	60	52	116	50	15	31	53	+ 2	13	45	-14
VI	129	103	116	60	98	94	36	72	-38	28	63	-46
VII	83	98	91	-	11	27	57	32	-65	30	31	-65
VIII	228	138	183	55	23	32	-	37	-80	-	-	-
IX	48	46	47	41	49	97	34	55	+16	0	44	- 7

In Tabelle 2 ist die prozentuale Änderung der Ausscheidung nach Gabe des Präparates gegenüber dem Mittelwert von zwei Ausgangswerten errechnet. Berücksichtigt sind in allen Fällen vier Tage nach Gabe von Methylacetoxyprogesteron (prozentuale Abnahme im Durchschnitt -65%); viermal (Fall V, VI, VII und IX) ist auch der fünfte Tag nach der Verabreichung zur Berechnung herangezogen worden (prozentuale Änderung im Durchschnitt -36%).

Tabelle 3: Die 17-KS-Ausscheidung (mg/24 Std.) im Urin nach 2 x 25 mg Methylacetoxyprogesteron oral.

Fall	Name	Alter	ante applicat.			post applicat.		Mittelwert	% Änderung
IV	T.H.	54	9,44	6,04	7,74	6,94	6,90	6,92	-10,5
V	E.K.	46	6,27	6,42	6,35	9,91	6,54	8,23	+29,0
VI	E.H.	48	9,73	6,76	8,25	9,11	9,65	9,38	+14,0
VII	M.S.	52	7,92	5,89	6,91	10,23	8,87	9,55	+38,0
VIII	V.L.	52	7,25	6,22	6,74	3,00	5,26	4,13	-38,7
IX	M.L.	65	3,42	3,91	3,67	2,80	2,83	2,82	-23,0

Die Corticoidwerte zeigen ein auffälliges Verhalten in Fall IV, wo vom vierten Tag (zweiter Tag post applicationem) ab keine Ausscheidung mehr festgestellt werden konnte.

Bei Fall V folgt auf die erste Gabe von Methylacetoxyprogesteron ein erheblicher Anstieg am dritten und ein Absinken der Ausscheidung ab vierten Tag.

Ein ähnliches Bild bietet Fall VI. Hier sind zwei etwa unveränderte Werte am vierten und fünften Tag zwischen niedrigen am dritten, sechsten und siebenten Tag festzustellen.

In Fall VII ist nach der Gabe des Mittels die Ausscheidung deutlich erniedrigt, und nur langsam folgen ansteigende Werte.

Der Fall VIII zeigt ein langsames Absinken und, ab fünften Tag, wieder ein Ansteigen der Ausscheidung.

In Fall IX führen die Methylacetoxyprogesterongaben zunächst zu keiner deutlichen Veränderung. Erst am fünften Tag ist ein Anstieg auf etwa das Doppelte der Ausgangswerte zu verzeichnen. Am sechsten und schließlich am siebenten Tag geht die Ausscheidung bis auf Null zurück.

Aus den Werten, die sich bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide ergeben, läßt sich keinerlei Gesetzmäßigkeit ableiten. Während z.B. in Fall V nach Verabreichung des Mittels eine leichte Erhöhung und anschließende Normalisierung der Ausscheidung in Bezug auf die Ausgangswerte erfolgt, ist z.B. in Fall VIII eine Verminderung der Ausscheidung zu beobachten.

Auch bei der Pregnandiolbestimmung in zwei Fällen (IV und IX) vor und nach Gabe von Methylacetoxyprogesteron sind in der Ausscheidung keine Änderungen zu beobachten.

Die Oestrogene, in den drei Fraktionen Oestriol, Oestron und Oestradiol bei Fall IV bestimmt, verhalten sich uncharakteristisch.

C. Diskussion der Ergebnisse

17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat zeigt als Nebenwirkung bei Verabreichung in hohen Dosen (100 mg) eine Abnahme der Ausscheidung freier 17-Hydroxycorticoide im Urin. Die Auswertung der 17-OHC-Mengen innerhalb vier der Verabreichung von Äthinyl-nortestosteronacetat folgenden Tagen ergibt für Fall I - III ein Absinken um durchschnittlich 38% gegenüber den Ausgangswerten.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von K a i s e r (20) überein, der in vier Fällen nach Gabe desselben Mittels eine Abnahme der Ausscheidung um 46% fand, die mit $P = 0,001$ signifikant war.

Die Depression läßt sich nach B r i e h a n t (2) und K a i s e r (20) nur durch eine Hemmung der adrenocorticotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens erklären.

Für diese Auffassung spricht, daß zugeführte NNR-Steroide die 17-OHC-Ausscheidung nicht beeinflussen, wenn ein Stress vorliegt, und daß nach Injektion von ACTH die 17-OHC-Mengen im Urin sofort ansteigen (2, 20).

Ein uneinheitliches Bild bieten Fall IV-IX, bei denen 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron untersucht wurde. Von den sechs Fällen zeigen vier eine Abnahme und zwei eine mäßige Zunahme der 17-OHC-Exkretion, wenn vier Tage nach der ersten Applikation bewertet werden.

Wenn man nicht nur die ersten vier Tage, sondern in den Fällen V, VI, VII und IX die ebenfalls bestimmten Werte des fünften Tages nach der Verabreichung berücksichtigt, so ergibt sich für die 17-OHC eine mehr oder weniger starke Abnahme der Ausscheidung. Dieser Befund spricht für eine längere Nachwirkung des Methylacetoxyprogesterons auf die 17-OHC-Exkretion. Aufgrund dieses Verhaltens ist es möglich, daß auch Methylacetoxyprogesteron eine geringe Beeinflussung des NNR-Hypophysen-Systems in Form der ACTH-Hemmung bewirkt.

Die 17-Ketosteroide zeigen dreimal eine Abnahme der Ausscheidung (durchschnittlich 24%) und dreimal eine Zunahme (27%).

Gegensätzlich verhalten sich die 17-KS- und 17-OHC-Mengen in drei Fällen (VI, VII und IX), während die 17-KS- und

17-OHC-Werte ebenfalls dreimal eine gleichsinnige Änderung aufweisen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen berichteten G r e e n - b l a t t und B a r f i e l d (10) nach Behandlung mit Methylacetoxyprogesteron über keine auffällige Änderung der Ausscheidung der mit den 17-OHC nahezu identischen 17-ketogenen Steroide im Urin. Die 17-Ketosteroide blieben ebenfalls unbeeinflusst.

Der in den eigenen Versuchen gefundene Rückgang der 17-OHC-Ausscheidung würde aber mit den bereits zitierten Untersuchungen von E d g r e n , H a m b o u r g e r und C a l h o u n (9) übereinstimmen, die nach zehntägiger Verfütterung oder subcutaner Injektion von Methylacetoxyprogesteron an Ratten und Mäuse eine Nebennierenatrophie fanden.

Die in zwei Fällen (IV und IX) ermittelten Pregnandiol-Werte vor und nach Gabe von Methylacetoxyprogesteron weisen keine Unterschiede auf. Auch nach S w y e r (44) ist Pregnandiol nicht als Ausscheidungsprodukt der neueren Gestagene anzusehen.

Ebenfalls bleibt die in Fall IV bestimmte Oestrogenausscheidung durch Methylacetoxyprogesteron unbeeinflusst.

Auch wenn Äthinylnortestosteronacetat und Methylacetoxyprogesteron in hohen Dosen eine Beeinflussung der Nebennierenrindenfunktion erkennen lassen, so können sie trotzdem unbedenklich als Gestagene Verwendung finden. Die notwendige Dosierung liegt hier viel niedriger.

D. Zusammenfassung

Bei drei Frauen in der Menopause wurde die Ausscheidung von 17-Hydroxycorticoiden im Urin nach oraler Verabfolgung von 2 x 50 mg 17 α -Äthinyl-19-nortestosteronacetat bestimmt und mit den Ausgangswerten verglichen. Eine nicht sehr ausgeprägte Abnahme der Ausscheidung um durchschnittlich 38% war feststellbar. Die Wirkung dieser Verbindung wird in einer Hemmung der ACTH-Produktion im Hypophysenvorderlappen gesehen.

Bei sechs weiteren Frauen erfolgte die Bestimmung von 17-Hydroxycorticoiden und 17-Ketosteroiden im Urin nach oraler Gabe von 2 x 25 mg 6 α -Methyl-17 α -acetoxyprogesteron. Bei einheitlicher Berücksichtigung von vier Tageswerten nach erster Gabe der Verbindung ergab sich für die 17-OHC viermal eine Abnahme (im Mittel um 65%) und zweimal eine geringe Zunahme (im Mittel um 9%) der Ausscheidung. Bei zusätzlicher Bewertung des fünften Tages zeigten allerdings alle vier untersuchten Fälle eine niedrigere 17-OHC-Ausscheidung als vor der Applikation, sodaß eine Hemmung der ACTH-Ausschüttung im HVL möglich ist, hier aber statistisch nicht gesichert werden kann.

Bei der Ausscheidung der 17-KS vor und nach der Applikation waren Schwankungen zwischen +38% und -39% zu verzeichnen. Die Ausscheidungsänderung von 17-OHC und 17-KS verlief in drei Fällen gegensinnig.

Die Pregnandiol- und Oestrogenausscheidung wurde durch Gaben von Methylacetoxyprogesteron nicht beeinflusst.

Die in dieser Versuchsanordnung verabreichten Dosen lagen wesentlich höher, als sie zur Erzielung von gestagenen Effekten in der gynäkologischen Hormontherapie notwendig sind. Bei der klinischen Anwendung von Äthinylnortestosteronacetat und Methylacetoxyprogesteron werden deshalb kaum nennenswerte Beeinträchtigungen der ACTH-Produktion des Hypophysenvorderlappens und dementsprechend auch keine Schädigungen der Nebennierenrindenfunktion vorkommen.

V. L i t e r a t u r a n g a b e n

1. B l o c h , K.: The biological Conversion of Cholesterol to Pregnanediol.
J. of Biol. Chem. 157, 661 (1945)
2. B r i c h a n t , J., M. L. B r i c h a n t , P.
D u c o m u n , E. E n g e l et A. M. R i o n d e l :
Influence de la 17-éthyl-19-nortestostérone sur les
corticoides surrénaux.
Schweiz. Med. W.schr. 88, 236 (1958)
3. B r o o k s , R. V. and F. T. G. P r u n t y :
J. endocrinol. 15, 385 (1957)
4. B u r t o n , R. B., E. H. K e u t m a n n , C.
W a t e r h o u s e and E. A. S c h u l e r :
J. of Clin. Endocrin. a. Metabol. 13,48 (1953)
5. C a r t e r , A. C., S. W e i s e n f e l d and
M. G. G o l d n e r : Failure of 17-Ethyl-19-Nortesto-
sterone to Effect Plasma 17-Hydroxycorticosteroids and
ACTH Responsiveness in Man.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 98, 593 (1958)
6. C l a r k , S.L. and R. B. G r e e n b l a t t :
Effect of 17-Hydroxyprogesterone-17-n-Caproate on
Adrenal Steroid-Excretion.
Annals of the New York Academy of Sciences Vol. 71,
710 (1958)
7. C o p e , C. L. and E. G. B l a c k :
Clin. Science, 17, 147 (1958)
8. D ö r f m a n , R. J.: Metabolism of neutral C₂₁'- and
C₁₉-Steroids.
Ciba Foundation Colloquia on Endocrin. Bd.II, 291 (1952)
9. E d g r e n , R. A., W. E. H a m b o u r g e r ,
D. W. C a l h o u n : Production of adrenal Atrophy
by 6-Methyl-17-Acetoxyprogesterone with Remarks on the
adrenal Effects of other progestational Agents.
Endocrinology 65, 505 (1959)
10. G r e e n b l a t t , R. B., W. E. B a r f i e l d :
The Progestational Activity of 6-Methyl-17-Acetoxypro-
gesterone.
Southern Medical Journal, Vol. 52, 345 (1959)

11. H a r t e n b a c h , W.: Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach einer operativen Belastung.
Münchn. Med. Wschr. 98, 433 (1956)
12. H e a r d , R. D. H.: Chemistry and Metabolism of the adrenal cortical Hormones.
in: G. P i n c u s and K. V. T h i m a n : The Hormones Vol. I, 549 (1948)
13. H e c h t e r , O., G. P i n c u s und Mitarb.: The Nature and Biogenesis of the adrenal secretory Product.
Rec. Progr. in Hormone Res. 6, 215 (1951)
14. H e l l m a n n , L., H. L. B r a d l o w , I. A d e s m a n , D. K. F u k u s h i m a , J. L. K u l p and T. F. G a l l a g h e r : The Fate of Hydrocortisone-4-C¹⁴ in Man.
J. Clin. Invest. 33, 1106 (1954)
15. H u i s i n ' t V e l d , L. G. and P. A. F. v a n d e r S p e k : The Effect of 17-Methyl-19-Nortestosterone on the Excretion of neutral 17-Ketosteroids and 17-Hydroxycorticosteroids in adult Males.
Acta Endocrinol. 29, 238 (1958)
16. H u s s l e i n , H. und E. S c h ü l l e r : Die Dysfunktion der NNR und ihre gynäkologischen Aspekte.
Archiv f. Gynäkologie 187, 353 (1956)
17. J a c o b s e n , R. P. and G. P i n c u s :
Amer. J. Med. 10, 531 (1951)
18. K a i s e r , R.: Der Einfluß des Testosterons auf den Progesteronstoffwechsel.
Klin. Wschr. 32, 495 (1954)
19. K a i s e r , R.: Oestrogene und Progesteronstoffwechsel.
Klin. Wschr. 33, 15 (1955)
20. K a i s e r , R.: Die Ausscheidung von Nebennierenrindensteroiden im Urin nach Verabreichung von Nor-testosteronverbindungen.
Klin. Wschr. 37, 1045 (1959)

21. K a u f m a n n , C. und J. Z a n d e r :
Progesteron im menschlichen Blut und Gewebe.
Klin. W.schr. 34, 7 (1956)
22. L a b h a r t , A., D. J e n k i n s , P. H.
F o r s h a m : Zum Stoffwechsel der Nebennierenrin-
densteroido: Klinische Beobachtungen über den Abbau
von Cortison und Compound F zu 17-Ketosteroiden.
Schweiz. Med. W.schr. 82, 877 (1952)
23. L a b h a r t , A.: Klinik der Inneren Sekretion.
Springer-Verlag (1957)
24. L a u r i t z e n , C.: Gestagene, Gestagenmetabo-
liten und Basaltemperatur.
6. Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 1959.
Springer-Verlag (1960)
25. L e v y , H., R. W. J e a n l o z , O. H e c h t e r ,
R. P. J a c o b s e n , V. S c h e n k e r und
G. P i n c u s : Chemical Transformations of Steroids
by adrenal Perfusion.
J. of Biol. Chem. 211, 867 (1954)
26. L o n g , C. N. H.: Regulation of ACTH-Secretion.
Rec. Progr. in Hormone Res. 7, 75 (1952)
27. M a c h , R. and E. M a c h :
Exposés ann. Biochimie médicale 18,63 (1956)
28. N e v i n n y - S t i c k e l , J.: Die Behandlung
funktioneller Uterusblutungen mit Äthinylnortestosteron-
acetat.
Ärzt. W.schr. 14, 807 (1959)
29. P e a r l m a n , W. H.: Chemistry and Metabolism of
Progesterone.
in: G. P i n c u s und K. V. T h i m a n : The
Hormones, Vol. I, 407 (1948)
30. P f e f f e r , K. H. und H. J. S t a u d i n g e r :
Nebennierenrindenfunktion und Hypertonie.
Klin. W.schr. 29, 201 (1951)
31. P f e f f e r , K. H. und H. J. S t a u d i n g e r :
Angew. Chemie 63, 321 (1951)

32. P f e f f e r , K. H., W. R u p p e l , H. J.
S t a u d i n g e r , L. W e i s s b e c k e r :
Getrennte Bestimmung der 11-Oxy- und 11-Desoxy-
corticoide.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 214, 165 (1952)
33. P l a g e r , J. E., L. T. S a m u e l s :
The Conversion of Progesterone to 17-Hydroxy-11-
desoxycorticosterone by fractionated beef Adrenal
Homogenates.
J. of Biol. Chem. 211, 21 (1954)
34. P o r t e r , C. C., R. H. S i l b e r : A quanti-
tative Color Reaction for Cortisone and related
17,21-Dihydroxy-20-ketosteroids.
J. of Biol. Chem. 185, 201 (1950)
35. P o t s , P.: Testierung der peroralen Gestagenwirkung
von Äthinylnortestosteronacetat.
Klin. W.schr. 36, 824 (1958)
36. S a l a , G., G. A r c a r i and G. B a l d r a t t i :
Influence of 6-Methyl-17-Acetoxyprogesterone on female
sexual Functions.
6. Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie (1959)
Springer-Verlag (1960)
37. S a y e r s , G., M. A. S a y e r s :
Rec. Progr. in Hormone Res. 2, 81 (1948)
38. S c h n e i d e r , J. J.: Studies on the Excretion
of adrenocortical Compounds.
J. of the Biol. Chem. 183, 365 (1950)
39. S c h r e i e r , K., B. K a d e l i s und T.
Z a r s k a : Über die Ausscheidung von cortisonähn-
lichen Steroiden im Urin.
Klin. W.schr. 30, 657 (1952)
40. S c h r e i e r , K., E. M ü l l e r : Über einen
neuen quantitativen Cortison-Nachweis.
Dtsch. Med. W.schr. 77,86 (1952)
41. S e l y e , H.: Einführung in die Lehre vom Adapta-
tionssyndrom.
Thieme-Verlag (1953)

42. S t a u d i n g e r , H.J., M. S c h m e i s s e r :
Bestimmung der NNR-Hormone im Harn.
Biochem. Ztschr. 321, 83 (1950)
43. S t u h l f a u t h , K., R. P r o s i e g e l ,
A. E n g e l h a r d t - G ö l k e l : Untersuchungen
über den Einfluß des Stoffwechsels auf die Biosynthese
der NNR-Hormone.
Klin. W.schr. 32, 678 (1954)
44. S w y e r , G. I. M.: Probleme der klinischen Beur-
teilung gestagener Steroide.
6. Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 1959.
Springer-Verlag (1960)
45. V e r z á r , F.: Stoffwechselwirkungen des Nebennie-
renrindenhormons.
Schweiz. Med. W.schr. 80, 468 (1950)
46. W e t t s t e i n , A.: Biochemie der Corticoide.
Mitt. auf dem IV. Intern. Kongreß f. Biochemie
Wien 1958.
47. Z a n d e r , J.: Die Ausscheidung der Corticoide
bei verschiedenen Funktionszuständen der Frau.
Klin. W.schr. 31, 504 (1953)
48. Z a n d e r , J.: Die gestagen wirksamen Hormone im
Organismus.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 17, 876 (1957)
49. Z a n d e r , J.: Neuere Erkenntnisse über die natür-
lichen Gestagene im menschlichen Organismus.
6. Symposion d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie, 1959.
Springer-Verlag (1960)
50. Z i m m e r m a n n , W.: Chemische Bestimmungs-
methoden für Harnsteroide.
Arzneimittelforschung 1, 396 (1951)
51. Z i m m e r m a n n , W.: Chemische Bestimmungsmethoden
von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten.
Springer-Verlag (1955)

Lebenslauf

Ich, Heinrich Andreas Helmut Rennau, wurde am 25. Oktober 1936 als Sohn meiner Eltern Johanna Rennau, geb. Roick, und des Augenarztes Dr. med. Friedrich Wilhelm Rennau in Mühlhausen (Thüringen) geboren. Kindheit und Schulzeit verbrachte ich im Elternhaus.

Im Herbst 1942 wurde ich in die Grundschule aufgenommen. Nach achtjährigem Besuch bestand ich im Sommer 1950 die Ab-schlußprüfung mit der Note "gut". Von 1950 bis 1954 be-suchte ich die Oberschule in Mühlhausen (mathematisch-natur-wissenschaftlicher Zweig) und legte am 4. Juli 1954 die Reifeprüfung mit der Note "gut" ab.

Zum Studium an einer Hochschule in der sog. DDR wurde ich als Sohn eines Arztes nicht zugelassen. Nach einer sechs-monatigen Praktikantentätigkeit an einer Vogelschutzstation entschloß ich mich deshalb im Februar 1955, mein Studium in der Bundesrepublik zu beginnen. Am 23. März 1955 wurde mir im Lager Uelzen die Notaufnahme zuerkannt.

In Hamburg besuchte ich von Mai bis September 1955 einen Sonderlehrgang an der Abendoberschule und erhielt am 29. September 1955 die Berechtigung zum Studium an Hochschulen in der Deutschen Bundesrepublik.

Zum Wintersemester 1955/56 immatrikulierte ich mich als Student der Naturwissenschaften an der Universität Marburg. Nach einem Semester wechselte ich das Studienfach und be-gann mein vorklinisches Studium. Am 8. August 1958 bestand ich in Marburg die ärztliche Vorprüfung mit der Note "gut". Die klinischen Semester belegte ich vom Wintersemester 1958/59 bis zum Sommersemester 1961 an der Universität München. Am 14. Dezember 1961 bestand ich in München das medizinische Staatsexamen mit der Note "sehr gut".

